МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дулоксетина гидрохлорид, таблетки кишечнорастворимые** |  | **ФС** |
| **Дулоксетин, таблетки кишечнорастворимые** |  |  |
| **Duloxetini hydrochloridi tabulettae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат дулоксетина гидрохлорид, таблеткикишечнорастворимые (таблеткикишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит дулоксетина гидрохлорид в количестве, эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества дулоксетина C18H19NOS.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество дулоксетина, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

***Кислотная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения | 500 мл; |
| Скорость вращения | 75 об/мин; |
| Время растворения | 2 ч. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 2 ч отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида.* Около 17 мг (точная навеска) стандартного образца дулоксетина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора фосфатным буферным раствором рН 7,4 до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Количество дулоксетина C18H19NOS, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*)вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500∙1∙297,41}{S\_{0}∙L∙25∙10∙333,88}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙2∙297,41}{S\_{0}∙L∙333,88},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дулоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание дулоксетина гидрохлорида в стандартном образце дулоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дулоксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *297,41* | **–** | молекулярная масса дулоксетина; |
|  | *333,88* | **–** | молекулярная масса дулоксетина гидрохлорида. |

Через 2 ч в раствор должно перейти не более 5 % (Q) от заявленного количества дулоксетина C18H19NOS.

***Буферная стадия***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | фосфатный буферный раствор рН 7,4; |
| Объём среды растворения | 500 мл; |
| Скорость вращения | 75 об/мин; |
| Время растворения | 2 ч. |

*Испытуемый раствор.* Меняют среду растворения декантацией или переносом испытуемой единицы в новый сосуд для растворения. Через 2 ч отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации дулоксетина около 0,06 мг/мл.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

Количество дулоксетина C18H19NOS, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*)вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙500∙F∙1∙297,41}{S\_{0}∙L∙25∙10∙333,88}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙2∙297,41}{S\_{0}∙L∙333,88},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дулоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание дулоксетина гидрохлорида в стандартном образце дулоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дулоксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *297,41* | **–** | молекулярная масса дулоксетина; |
|  | *333,88* | **–** | молекулярная масса дулоксетина гидрохлорида. |

Через 2 ч в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества дулоксетина C18H19NOS.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Раствор фосфорной кислоты.* Смешивают 2,9 г фосфорной кислоты концентрированной с 900 мл воды, доводят значение рН до 2,5±0,1 натрия гидроксида раствором 2 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор натрия гексансульфоната.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 9,4 г натрия гексансульфоната моногидрата для ион-парной хроматографии, растворяют в растворе фосфорной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—пропанол—раствор натрия гексансульфоната 130:170:700.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 27:75.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 20 мг дулоксетина, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 100 мл растворителя, перемешивают в течение 45 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и центрифугируют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца дулоксетина для проверки пригодности системы (содержит примесь F), растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Полученный раствор нагревают при температуре 60 °С в течение 1 ч (содержит примеси С, D и F).

Примечание

Примесь C: 4-[(1*RS*)-3-(метиламино)-1-(тиофен-2-ил)пропил]нафталин-1-ол, CAS 949095-98-1.

Примесь D: нафталин-1-ол, CAS 90-15-3.

Примесь F: (3*S*)-*N*-метил-3-(нафталин-1-илокси)-3-(тиофен-3-ил)пропан-1-амин, CAS 959392-22-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 8 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика дулоксетина. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Дулоксетин – 1 (около 6 мин); примесь C – около 0,4; примесь D – около 0,5; примесь F – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси С и примеси D должно быть не менее 1,5;

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками дулоксетина и примеси F должно быть не менее 4,0.

*Допустимое содержание примесей.* Примесь F является технологической примесью фармацевтической субстанции дулоксетина гидрохлорида и к продуктам его деструкции не относятся. Она приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

На хроматограмме испытуемого раствора:

− площадь пика любой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

− суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 5-кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25-кратной площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, перемешивают в течение 45 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают, центрифугируют и выдерживают в темноте в течение 30 мин. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до концентрации дулоксетина около 0,06 мг/мл.

Содержание дулоксетина C18H19NOS в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙F∙1∙297,41}{S\_{0}∙L∙25∙10∙333,88}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙297,41}{S\_{0}∙L∙2,5∙333,88},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дулоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание дулоксетина гидрохлорида в стандартном образце дулоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дулоксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *297,41* | **–** | молекулярная масса дулоксетина; |
|  | *333,88* | **–** | молекулярная масса дулоксетина гидрохлорида. |

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 6,35 г натрия ацетата в воде, доводят значение рН до 4,50±0,05 уксусной кислотой ледяной, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 500:500.

*Растворитель.* Ацетонитрил—фосфатный буферный раствор рН 6,8 (4) 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 60 мг дулоксетина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, перемешивают в течение 45 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают, центрифугируют и выдерживают в темноте в течение 30 мин. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида.* Около 17 мг (точная навеска) стандартного образца дулоксетина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 8 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца дулоксетина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида:

− *фактор асимметрии пика (AS)* дулоксетина должен быть от 0,8 до 2,0;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика дулоксетина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание дулоксетина C18H19NOS в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙100∙10∙1∙297,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙1∙25∙10∙333,88}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙4∙297,41}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙333,88},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика дулоксетина на хроматограмме раствора стандартного образца дулоксетина гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца дулоксетина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание дулоксетина гидрохлорида в стандартном образце дулоксетина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество дулоксетина в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *297,41* | **–** | молекулярная масса дулоксетина; |
|  | *333,88* | **–** | молекулярная масса дулоксетина гидрохлорида. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».